

Zur Frage der Akrogerie und ihr nahestehender Krankheiten

von

Heinrich Klippenstein

aus Pr. Holland

1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546214_0030

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der
Städtischen Krankenanstalt Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. G. Weber

Zur Frage der Akrogerie und
ihr nahestehender Krankheiten

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Heinrich Klippenstein
aus Pr. Holland

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. E. Wetterer
Referent: Professor Dr. G. Weber
Korreferent: Professor Dr. O. Hornstein

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Januar 1968

Ich versichere an Eides statt,
daß ich vorliegende Arbeit selbst-
ständig verfaßt und keine anderen
als die angegebenen Hilfsmittel
verwendet habe.

Herrn Professor Dr. med. G. Weber,
der mir das Thema zu dieser Arbeit
überließ und mir hierzu wertvolle
Anregungen gab, danke ich aufrichtig
an dieser Stelle.

Einleitung:

In dieser Arbeit wird anhand der bisherigen Beobachtungen über die Symptomatologie der Akrogerie ausführlich berichtet und eine krankheitsentsprechende Familie (Mutter und drei Töchter) vorgestellt. Ferner wird ein Überblick über die Differentialdiagnose der Progerie und des Werner Syndrom's gegeben. Dabei ist erkennbar, daß beide Krankheitsbilder deutliche Unterschiede zu unseren Fällen aufweisen.

1940 schuf Gottron anhand von zwei Krankenbeobachtungen die "familiäre Akrogerie" als neue Krankheitsbezeichnung. Die Namensgebung lehnt sich an den Gilford'schen Begriff der Progerie (1897). Nach Gottron haben beide Krankheitsbilder eine vorzeitige Vergreisung der Haut und eine Wachstumsretardierung gemeinsam. Das Unterschiedliche ist, abgesehen davon, daß eine Unterentwicklung der Geschlechtsorgane und dementsprechend das Fehlen sekundärer Geschlechtsmerkmale bei der Akrogerie nicht vorhanden sind, vor allem darin gegeben, daß die beiden Krankheitszuständen gemeinsamen Symptome bei dieser nur lokalisiert, und zwar in der Hauptsache auf Hände und Füße beschränkt sind. Dazu kommt, daß dieses Erscheinungsbild bei Geschwistern, also familiär gehäuft, auftrat.

Bei den von Gottron vorgestellten Geschwistern handelte es sich um ein 19-jähriges Mädchen und ihren 16-jährigen Bruder, die beide in Körpergröße und Brustumfang nicht die für die Progerie typische wesentliche Verringerung aufwiesen. Auffällig war hingegen bei beiden die Kleinheit von Händen und Füßen, die aber röntgenologisch keinen wesentlichen pathologischen Befund erkennen ließen.

Behaarung und sekundäre Geschlechtsmerkmale waren altersentsprechend entwickelt. Der Intelligenzgrad erwies sich als normal; auch war die körperliche Leistungsfähigkeit nicht wesentlich beeinträchtigt.

Das wesentliche Merkmal war die nochgradige Atrophie der Haut im Bereich der Hände und Füße, um zwei Querfinger übergreifend auf Unterarme und Unterschenkel. Die Streckseiten waren ausgeprägter betroffen als die Beugeseiten. Die Haut war auf das Stärkste verdünnt, jedoch nicht zigarettenpapierartig fältelbar. Die großen Gefäße schienen durch; auch das subkutane Fettgewebe fehlte bzw. war fast verschwunden. Eine Andeutung von Verdünnung fand sich auch in der Ellbogengegend und den oberen Anteilen der Brust. Als Nebebefund bestand bei dem Mädchen ein Iichen ruber acuminatus.

Schon vier Jahre später, 1944, veröffentlichte Halter unter dem Titel "Akrogerie vorgeschaltet mit progressiver Sklerodermie" den dritten Fall. Bei der 40-jährigen Frau zeigte die Haut an den Handrücken eine auffällige Atrophie. An den Fingern, Füßen und im Gesicht bestanden die typischen Veränderungen der pro-

gressiven Sklerodermie. Die Hände und Füße der Patientin fielen schon vor Beginn der Sklerodermie durch ihre Kleinheit auf. Das Konfessur war schütter. Die sekundären Gesichtsleiderkmale waren schwach ausgeprägt. Die Periode war normal.

Über die vierte Beobachtung berichtete 1951 Gronzig. Das 7-jährige Mädchen hatte an den Streckseiten der Hände und Füße eine hochgradige Hautatrophie, die sich von den Fingerspitzen bis zu den Handgelenken und von den Zehenspitzen bis zu den Sprunggelenken erstreckte. Die Haut hier und am Stamm war knitterig und faltig und bei fehlendem Unterhautfettgewebe so verdünnt, daß selbst die tieferen Gefäße und Sehnen durchschimmerten. Die Hände und Füße waren normal groß, das Kopfhaar dicht und die übrige Entwicklung unauffällig. Wie bei dem 14-jährigen Mädchen, über das Gottron berichtet ist, bestanden auch hier auf den Handrücken fleckförmige Hyperpigmentierungen.

Über den fünften Fall kam eine Arbeit aus Frankreich, von Razex und Dupré (1956). Bei dem 12-jährigen Mädchen war das gesamte Hautorgan atrophisch - allerdings mit wesentlich stärkerer Ausprägung an den Akren. Die Hände

und Füße waren nicht auffällig klein, die Körpergröße lag an der unteren Grenze der Norm. Das Kopfhaar wurde als verdünnt angesehen. Das Kind entwickelte sich anfangs etwas langsam, war aber später in dieser Hinsicht unauffällig, bei einem durchschnittlichen Intelligenzniveau.

Den sechsten Fall beschrieb Galvert 1956. Ein sechsjähriges Mädchen hatte, wie im Falle von Bazex und Dupré, eine allgemeine Hautatrophie, die am stärksten an den Extremitätenenden ausgeprägt war. Die Hände und Füße waren ebenfalls nicht auffallend klein, die Größe des Mädchens war altersentsprechend normal. Die Behaarung war unauffällig, die physische und geistige Entwicklung entsprach der Norm.

Laugier, Gomet et Woringer (1959) veröffentlichten als siebten Fall über Akrogerie, kombiniert mit Keratosis follicularis serpiginosa Lutz. Im Alter von sechs Jahren wurde bei der 31-jährigen Frau eine Atrophie der Haut und des subkutanen Fettgewebes, die am ausgeprägtesten an Händen und Füßen war, beobachtet. Sie ging nach proximal unauffällig in die normale Haut des Stammes über. Im Gesicht zeigte die Haut stellenweise Atrophie. Zusätzlich

werden poikiloderme Areale, sowie eine Muskelatrophie an den Extremitäten angegeben. Die Niere waren teilweise verändert. Die Besargung erwies sich als unauffällig. Es bestanden Knochenveränderungen an den Fingern, die in einer Verbreiterung der Endphalangenknochen imponierten und sich seit drei Jahren entwickelten. Die Patientin neigte zu spontanen Luxationen in den großen Gelenken. Sie war 1,50 m groß und hatte eine Akromikrie und Mikrognathie.

Die Autoren nehmen an, daß in diesem Fall die Akrogerie nicht congenital, sondern erworben war. Über den weiteren Verlauf dieses Krankheitsgeschehens berichteten 1964 Laugier und Bulté. Die genannten osteo-muskulären Veränderungen waren fortgeschritten. Zusätzlich traten vaskuläre Hämorrhagien in die Haut und in das Abdomen auf. So fand sich bei einer Laparotomie massenhaft Blut; auch der Gerinnungsstatus und die Thrombocytenzahl waren pathologisch verändert.

Die achte Fallbeobachtung kommt von Batschvaroff Staniscreff und Prikolotina (1961). Das von ihnen beschriebene 23-jährige Mädchen zeigte bereits im zweiten Lebensjahr eine Atrophie,

die symmetrisch die Haut der Finger und Zehen, der Hand- und Fußrücken, der Volarfläche des Unterarms, des distalen Teils der Unterschenkel, der Nasenspitze und der Wangen betraf. Die Hände und Füße hatten nur Kindergröße. Sie war klein von Wuchs, wie ihre ganze Verwandtschaft; der Körperbau grazil und disproportioniert. Die distalen Ober- und Untergliedmaßen zeigten sich relativ stark verkürzt, der Unterkiefer klein, die Nase schmal und spitz. Das Unterhautfettgewebe war schwach entwickelt und fehlte stellenweise vollkommen. Daneben war die Muskulatur atonisch. Die Sexualentwicklung war unauffällig. Es lag ferner eine leichte Form von Debilität vor.

Der neunte Fallbericht kommt von Bommer, Klinzer und Hauser (1961) unter der Überschrift "Krankheitsbild mit Zeichen einer Progerie (Hutchinson Gilford) und eines Ehlers-Danlos-Syndroms". Bei dem sechsjährigen Mädchen betraf die Hautatrophie in ausgeprägtem Maße nur die Hände und Füße, allerdings fand sich eine eindrucksvolle Gefäßzeichnung an Hals, Schultergürtel und Thorax, an den seitlichen und hinteren Rumpfpartien, sowie in beiden Leistenbergen.

Im Gegensatz zu den anderen Fällen fehlten hier die Follikel, sowie die normale Oberflächenstruktur der Haut. Das Rücken hatte ein grobes, korniges Aussehen, eine mit lokalisierte Induratione. Die Hände und Füße waren auffällig klein, die unteren Extremitäten, aber normal groß. Zusätzlich bestand ein Mollers-Danlos-Syndrom, sowie eine, von den Autoren als durch eine Störung der Gefäßfunktion gedeutete, abnorme Neigung zu kleinen und größeren Hautblutungen; allerdings war der Gerinnungsstatus normal. Die Gefäßstörung entspricht der von Laggier und Bulté beobachteten.

Die zweite Beobachtung wurde wenig später von Lary, Frézal, Nèzelof und Raverdy (1961) veröffentlicht. Bei dem nahezu siebenjährigen Mädchen bestand eine ausgeprägte Hautatrophie an Händen und Füßen. Deutliche Gefäßzeichnung fand sich jedoch auch an der übrigen Körperhaut. Ferner fand man bei dem Kind eine Schwimmhäutbildung zwischen der zweiten und dritten Zehe und eine doppelseitige Hüftgelenkluxation. Die geistige Entwicklung war verzögert.

Die elfte Publikation über Akrogerie von Volpato (1961) war uns nicht zugänglich, eine ausführliche Analyse dieser Arbeit kann daher nicht erfolgen.

Die zwölfte Akrogerie-Demonstration kommt von Elefant, Vychytil und Trapl (1965). - Das Mädchen, eine Fröngelgeburt, wies schon am Tag nach der Geburt eine greisenhafte Haut im Gesicht, an beiden Handrücken und Fußrücken auf. Die Behaarung war normal. Die Entwicklung erfolgte verzögert. Nach zehn Monaten bestanden die Hautveränderungen unverändert. Im übrigen wies das Kind noch eine doppelseitige Hüftluxation, eine psychomotorische Petardierung, blaue Skleren und durchschimmerndes Zahnamaille auf.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Symptomatik der bisher beschriebenen Akrogeriefälle.

Im folgenden wird über die eigene Beobachtung einer Familie berichtet, in der bei Mutter und drei Töchtern die typischen Krankheits-symptome der Akrogerie nachgewiesen werden konnten. Die Besonderheit dieser Mitteilung ist in der bisher nicht festgestellten Häufung der Merkmalskombinationen bei einer Familie zu sehen.

Die Mutter der drei Schwestern, über die berichtet wird, hatte, nach Angaben ihrer Töchter, zeitlebens auffallend dünne Arme und Beine, und dort auch eine greisenhafte Haut. Das Haar war dicht und die Fingernägel unauffällig. Die Körpergröße lag an der unteren Grenze der Norm.



Die Abbildung - dem Familienalbum entnommen - zeigt Eltern und die drei Töchter. Man sieht bei der Mutter, wie bei den Töchtern - mit Ausnahme der Jüngsten - ein angedeutetes Vögelgesicht, jedoch keinen auffällig greisenhaften Ausdruck. Von links nach rechts sind dargestellt:

Der Vater, die Töchter SH, MH und ER, sowie die Mutter.

Fallbeobachtung 1:

Die älteste 1894 geborene Tochter MH hatte seit Geburt auffallend dünne Arme und Beine. Die Hände und Füße blieben klein, aber nicht wesentlich unter der Norm. Die Haut an Armen und Beinen war dünn und greisenhaft. Es bestanden keine Anzeichen einer Poikilodermie. Menarche mit 15 Jahren; Periode zeitlebens unauffällig. Menopause mit 55 Jahren. Keine Kinder. Geistige Entwicklung normal, körperliche Entwicklung ebenfalls.

Mit 18 Jahren litt sie an einer Lungenentzündung und mit 66 Jahren an einer leichten Gelbsucht. Eine extreme Magerkeit habe immer bestanden.

Ende 1960, im Alter von 66 Jahren, wurde die Patientin wegen deliranter Unruhe in der

Nervenklinik Nürnberg aufgenommen. Aus der Krankengeschichte geht hervor: Extreme Magersucht, an Taubheit grenzende Schwerhörigkeit, Recurrensparese re und hochgradige Cerebralsklerose. Das EEG sprach für Funktionsstörungen ohne Herdanhalt. Die Rö-Thoraxaufnahme zeigte ein linksverbreitertes Aortenherz. Anfang 1964 erkrankte sie an einem generalisierten Ekzem und wurde in die Hautklinik Nürnberg eingewiesen. Es wurde folgender Befund erhoben:

69-jährige, hochgradig kachektische Patientin in stark reduziertem Allgemeinzustand. Knabenhafter Habitus. Haut und sichtbare Schleimhäute ausreichend durchblutet. Kein Ikterus, keine Ödeme, keine Cyanose. Keine Ruhedyspnoe, Fistelstimme bei Recurrensparese rechts, an Taubheit grenzende Schwerhörigkeit. Kopf frei beweglich, kein auffälliger Klopff- und Druckschmerz, NAP frei. Exophthalmus beiderseits. Pupille rechts weiter als links, reagieren kaum auf L.u.C., Nase und Ohren äußerlich o.B., oben und unten Zahnprothese, Zunge und Rachen unauffällig. Hals: Kein Struma, keine Drüsenanschwellung. Thorax: Symmetrisch, seitengleich beatmet.

Lungengrenzen normal. Kein pathologischer perkutorischer und auskulatorischer Befund. Herz nach links verbreitert. Aktion und Töne regelrecht. RR 180/90.

Abdomen: Gebläht. Bauchdecken schlaff. Leber und Milz nicht vergrößert. Nieren und Blasengegend frei. Bruchpforten geschlossen, Leistendrüsen o.B.

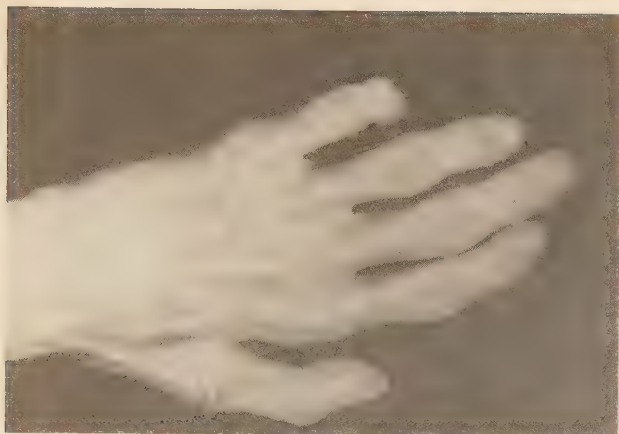
Wirbelsäule: Unauffällig.

Extremitäten: Hochgradige Muskelatrophie der oberen und unteren Extremitäten. Bewegungseinschränkung der Finger (Strecken und Spreizen). Versteifung beider Füße in Spitzfußstellung von etwa 130 Grad. Sklerosierung der Plantarmuskulatur; Patientin kann mit orthopädischen Schuhen gehen. Die übrigen Gelenke sind aktiv und passiv frei beweglich. Keine Varizen.

ZNS: Cerebralsklerose. Neurologisch unauffällig.

Hautbefund:

An den Extremitäten ist die Haut atrophisch und dünn, sie ist nicht straff gespannt und läßt sich gut fälteln. Auch fehlt dort das Fettgewebe fast völlig, so daß sich Muskeln, Sehnen, Gefäße und Knochenvorsprünge deutlich abzeichnen. (Abbildung 2)



Nach proximal nimmt die Atrophie ab, das subkutane Fettgewebe wird wahrnehmbar. Am Stamm sind diese Erscheinungen nur noch angedeutet. Das Haar war dicht und angegraut - früher dunkelblond -, die Nägel unauffällig.



Abbildung 3 zeigt im Gesicht die erhebliche Atrophie der Gesichtshaut.

Daneben bestanden die Hautveränderungen eines mikrobiellen Ekzemes an Stamm und Extremitäten.

Laboruntersuchungen:

BKS 13/69

Blutbild: Hämoglobin 70 %

Erythrocyten 3,9 Mill.

Leucocyten 9200

Segmentkernige 78 %

Eosinophile 2 %

Lymphocyten 20 %

Urin: Zucker -

Eiweiß -

Urobilinogen -

Sediment mäßig Leuko
vereinzelt Ery.
einige Epithelien

Leberstatus: Unauffällig

UINO-Befund:

Recurrensparese rechts. Keine Leukoplaquien.

Augenärztlicher Befund:

Cataracta senilis incipiens. Fundus o.B.

Röntgenuntersuchung:

Schädel: Entkalkung des Dorsum sellae, kräftige Hyperostosis frontalis beiderseits. Kein Anhalt für Wolkenschädel.

WS: leichte Streckhaltung der unteren HWS, Form und Struktur der Wirbelkörper sind regelrecht. Die Grund- und Deckplatten sind glatt begrenzt. Man erkennt eine Spondylarthrosis deformans der HWS mit spondylotischen Veränderungen der Unco-vertebralverbindung und Einengung der Foramina intervertebralia HWK 4/5 beiderseits. Zustand nach wahrscheinlicher Fraktur des 12. PWK. Spondylitis deformans der BWS und LWS, bei leicht rechtskonvexer Skoliose und vermehrter Kyphose der BWS. Hochgradige Aorten- und Arteriosklerose.

Bei der Röntgenuntersuchung beider Hände in zwei Ebenen zeigten die dargestellten Skelettanteile normale Form und Struktur, sowie glatte Außenkonturen. Die Gelenkverhältnisse waren regelrecht.

Verlauf: Das generalisierte mikrobielle Ekzem klang unter der Behandlung mit Cortisonsalben ab, so daß die Patientin nach Hause entlassen werden konnte. Vier Monate später

kam die Patientin, jedoch mit einem schweren Rezidiv, erneut in unsere Klinik. Am 20.11.1964 erlag sie einer Pneumonie.

Sektionsbefund (des pathologischen Instituts
der Städtischen Krankenanstalt Nürnberg;
Vorstand: Prof. Dr. Pließ):

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Muskelatrophie an den Extremitäten. Atrophie der Haut. Allgemeine Kachexie. Zustand nach Behandlung eines generalisierten Ekzems.

Atherosklerose der Aorta. Stenosierende Coronarsklerose. (Herzgewicht 260 g). Sehnenfleck des Epicards über dem rechten Ventrikel. Arterio- und Arteriolsklerose der Nieren. Starke Basisgefäßsklerose des Gehirns.

Eitrige Bronchitis und Bronchiolitis.
Bronchiopneumonie in beiden Unterlappen.
Randemphysem der Lungen. Strangförmige
Pleuraverwachsungen rechts. Infektiöse
Lockerung der Milz.

Fallbeobachtung 2:

Bei der 1897 geborenen zweiten Schwester SH bestand ebenfalls schon bei der Geburt eine greisenhaft aussehende Haut bei fehlendem Unterhautfettgewebe an Armen und Beinen. Die übrige Haut war unauffällig. Stamm und Gesicht wiesen normales Fettgewebe auf. Diese Veränderungen blieben zeitlebens stationär. Sie hatte in der Jugend und auch später dichtes dunkelblondes Haar, das erst in höherem Alter grau wurde. Hände und Füße waren normal groß. Die Nägel waren unauffällig.

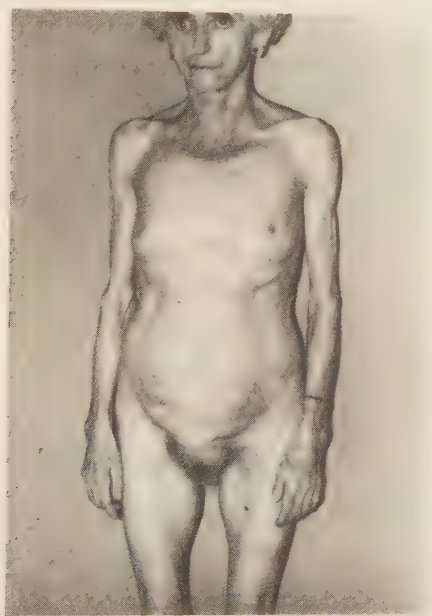


Abbildung 4 zeigt die stark ausgeprägte Atrophie an den Händen, die nach proximal langsam geringer wird. Im Gesicht ist die Haut atrophisch, ebenso am Hals, bei nahezu völligen Schwund des subkutanen Fettgewebes. Am Stern ist das Fettpolster durchaus unauffällig. Die Veränderung der unteren Extremitäten (auf dem Bilde nicht darstellbar) entsprechen denen der Arme.

Sie war nie ernsthaft krank. - Menarche nicht erinnerlich, Periode normal, Menopause zwischen dem 40. und 45. Lebensjahr. Größe: 1,55 m. Die geistige Entwicklung war normal. Kein Anhalt für ausgeprägten Katarakt.

Sie arbeitete bis zu ihrer Pensionierung im mittleren Dienst bei der Post. Die Stimme ist normal. Sie hat ein angedeutetes Vogelgesicht, aber nicht so ausgeprägt wie ihre Schwestern. Seit einigen Jahren ist sie außerordentlich schwerhörig.

Fallbeobachtung 3:

Die 1901 geborene Tochter ER war verheiratet, die Ehe jedoch kinderlos. Sie war nie ernsthaft krank gewesen, hatte aber zeitweilig Beschwerden von Seiten des Magens und der Leber.

Die geistige Entwicklung war normal. Sie besuchte mit mittlerem Erfolg die höhere Töchterschule. Menarche mit 15 Jahren, Periode regelmäßig, Menopause mit 45 Jahren.

Seit der Geburt bestand eine Atrophie der Haut und des subkutanen Fettgewebes an den Extremitäten. Diese Hautveränderungen blieben, abgesehen von der altersphysiologisch zunehmenden Vergreisung, unverändert bestehen. Die Patientin erreichte die Größe von 1,54 m. Das Haar, in der Jugend dicht und dunkelbraun, war dünn und grau. Die Fingernägel waren unauffällig.

1962 fiel ein abnormes Verhalten auf, die ersten Anzeichen einer Cerebralsklerose, deswegen sie 1964 in der Heil- und Pflegeanstalt Ansbach untergebracht wurde.

Der dortige Aufnahmebefund lautete:

63-jährige, kleine, sehr elende, fast marantische Patientin. Gewicht: 41,5 kg. Gelblich, blasse Hautfarbe. Schlechter Turgor. Skleren leicht gelblich verfärbt.

Mundhöhlen: Prothesen oben und unten, Rachenring o.P.; leichte Struma.

Thorex: Lungen o.B., Herzgrenzen im Bereich der Norm, Töne rein, Aktion regelmäßig. RR 130/80.

Abdomen: Bauchdecken schlaff. Leber und Milz
nicht palpabel. Nierenlager frei.

Extremitäten: Linker Unterarm gelähmt, Fall-
hand.

ZNS: Pupillen beiderseits gleich weit
und rund, reagieren prompt auf L.M.C.
Normales Reflexverhalten.

Der von uns konsiliarisch erhobene Hautbefund
ergab:

Geringe Atrophie der Haut im Gesicht und starker Schwund des subkutanen Fettgewebes. Diese Veränderungen sind wohl altersbedingt, da sie auf Fotos aus der Kindheit (siehe Abb.1) und dem mittleren Alter der Patientin nicht zu erkennen sind. Diese Atrophie fällt besonders noch am Hals und an dem oberen Anteil der Schultern auf. Am Stamm ist die Haut geringgradig atrophisch. Das subkutane Fettgewebe ist vorhanden, aber entsprechend dem schlechten Ernährungszustand der Patientin nur geringgradig ausgeprägt. Ebenso wie bei den anderen beiden Schwestern fällt die ausgeprägte Atrophie der Haut an Armen und Beinen auf, bei nahezu völligem Schwund des Unterhautfettgewebes. Die Haut ist verdünnt bei vorhandenen Follikeln und liegt locker der Unterlage an und läßt sich gut fälteln. Die Haare sind dicht, die Nägel unauffällig.



Abbildung 5 zeigt die Veränderungen, am stärksten ausgeprägt distal, nach proximal zur Ellenbeuge begrenzt.



Abbildung 6 zeigt nochmals die Veränderungen an dem Handrücken.



Abbildung 7 gibt einen Überblick über die bereits beschriebenen Veränderungen der Patientin.

Die Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Untersuchung ergab einen unauffälligen Befund und keine Leukoplakien, die augenärztliche Untersuchung das Vorliegen einer Katarakta seniles incipiens bei sonst unauffälligem Befund.

Noch 1964 erkrankte sie an einem Spindelzell-sarkom in der linken Achselhöhle, an dem sie bald darauf verstarb.

Beginn bei Geburt

sehr starke Atrophie der Haut und des subkutanen Fettgewebes an sämtlichen Extremitäten, angedeutet auch am Stamm mit Muskelatrophie.

Sehr stark ausgeprägte Atrophie der Haut und des subkutanen Fettgewebes im Gesicht.

Kleine Hände und Füße, aber noch im Bereich der Norm.

Katarakta senilis incipiens.

Größe: 1,54 m
Gewicht: 38,4 kg

Geistige Entwicklung normal.
Jetzt: Cerebralsklerose.

Periode normal,
Menarche mit 15 Jahren,
Menopause mit 55 Jahren.

Organbefund zeit lebens normal, jetzt nicht mehr.

Fistelstimme (Recurrentes re.)
Vogelgesicht.

An Taubheit grenzende Schwerhörigkeit.
Starb an Pneumonie.

Beginn bei Geburt

starke Atrophie der Haut und des subkutanen Fettgewebes an sämtlichen Extremitäten, mit fragl. Muskelatrophie.

Atrophie der Haut und des subkutanen Fettgewebes im Gesicht.

Normal große Hände und Füße.

Gute Sehschärfe subjektiv, Katarakt nicht untersucht.

Größe: 1,55 m
Gewicht: 48,0 kg

Geistige Entwicklung normal.
Jetzt: Cerebralsklerose.

Periode normal,
Menarche nicht erinnerlich, Menopause zwischen 40. und 45. Lebensjahr.

Organbefund zeit lebens normal.

Stimme normal.

Angedeutetes Vogelgesicht.
Sehr schwerhörig.

Lebt.

Beginn bei Geburt

starke Atrophie der Haut und des subkutanen Fettgewebes an sämtlichen Extremitäten, mit fragl. Muskelatrophie.

Atrophie der Haut und des subkutanen Fettgewebes im Gesicht.

Kleine Hände und Füße, aber noch im Bereich der Norm.

Katarakta senilis incipiens.

Größe: 1,54 m
Gewicht: 41,5 kg

Geistige Entwicklung normal.
Jetzt: Ausgeprägte Cerebralsklerose.

Periode normal,
Menarche mit 15 Jahren,
Menopause mit 45 Jahren.

Organbefund zeit lebens normal.

Stimme normal.

Angedeutetes Vogelgesicht.
Sehr schwerhörig.

Starb an Sarkom.

Diskussion:

Beim Studium der Literatur fällt auf, daß auch schon in der Original-Arbeit von Gottron nicht nur Krankheitserscheinungen an den Händen, sondern - wenn auch in geringer Ausprägung - an den Ellbogen und an den Schultern vermerkt werden. In der Arbeit von Halter werden nur Krankheitsveränderungen an den Akren angegeben. Beim Fall von Gromzig betraf die Atrophie auch die Haut des Stamms. Bazex und Dupré gaben bei ihrem Fall an, daß das gesamte Hautorgan atrophisch sei, allerdings besonders ausgeprägt an den Akren. Genau das berichtete auch Calvert. Laugier, Gomet et Woringen gehen ebenfalls an, daß die Hautveränderungen am ausgeprägtesten an der Akren sind und sich dann, ohne scharfe Grenze, beim Übergang in den Stamm verlieren. Bei ihrem Fall bestanden auch entsprechende Hautveränderungen im Gesicht. Batschvaroff, Stanischeff und Prikolotina gaben nur Hautveränderungen an Händen und Füßen an. Poter, Künzer und Hauser diskutieren bei ihrer Patientin die Symptome einer Akrogerie, obwohl sie ihre Arbeit mit "Krankheitsbild mit Zeichen einer Progerie (Hutchinson Gilford) und eines Ehlers-Danlos-Syndroms" überschrieben. Es handelt sich

hierbei - beim Vergleich des Falles mit den anderen Veröffentlichungen - sicher nicht um eine Progerie, sondern, wie die Autoren zumindest annahmen, um eine Akrogerie. Auch hier bestanden typische Krankheitsveränderungen an Händen und Füßen, eine eindrucksvolle Gefäßzeichnung an Hals, Schultergürtel und Thorax, an den seitlichen und hinteren Rumpfpartien, sowie in beiden Leistenbeugen. Bei Lamy, Frézal, Nézelof und Raverdy bestanden neben der typischen Atrophie an den Akren deutliche Gefäßzeichnungen an der übrigen Körperhaut. In der Publikation von Elefant, Vychytil und Trapl fielen nur die typischen Hautveränderungen an den Akren auf.

Aus dieser Zusammenstellung folgt, daß die Bezeichnung "Akrogerie" nur bedeuten kann, daß der Prozess zwar überwiegend die Hände und Füße befällt, aber daneben durchaus weitere Hautatrophie und Schwund des subkutanen Fettgewebes im Gesicht und am Stamm bestehen kann.

Die Uneinheitlichkeit der Anschauungen wird auch daran erkennbar, daß Bazex und Dupré die Akrogerie in zwei Formen einteilen:

In die streng auf die Akren beschränkte Form, die praktisch nicht einmal der Originalbeschreibung von Gottron gerecht wird, und in eine generalisierte Form, die ihren eigenen Fallbeobachtung entsprechen würde.

Es ist sicher wichtiger zu sagen, daß es eine Akrogerie-Form gibt, bei der die Erscheinungen an den Akren scharf begrenzt sind, im Gegensatz zu der Form, bei der teilweise die Atrophie allmählich in die unveränderte Haut, teilweise in pathologisch nur wenig veränderte Haut übergeht. Dafür spricht, daß mit Annahme der zwei Fälle (von Walter, sowie Elefant, Vychytil und Trapl) immer auch sonstige atrophische Veränderungen bestanden.

Die hier geschilderte Familie ist sicher zum Formenkreis der Akrogerie zu rechnen, da die bereits beschriebene Hautatrophie einerseits an den Akren am stärksten ausgeprägt ist, andererseits typischerweise seit der Geburt bestand und drittseits praktisch - will man von der altersbedingten Atrophie im Gesicht und am Hals absehen - nur bis zu den Ellenbogen bzw. bis zur Mitte der Unterschenkel reicht.

Der langsame Übergang der Krankheitsveränderungen nach proximal ist bereits von Laugier, Gomet et Woringer beschrieben worden. Wie sich aus Abbildung 1 leicht erkennen läßt, traten die greisenhaften Veränderungen im Gesicht nicht in der Kindheit, sondern erst sozusagen physiologisch im höheren Alter auf.

Auch die auffällige Kleinheit der Hände und Füße ist ein Symptom, das nur in den Fällen von Gottron, Halter, Batschvaroff, Stanisheff und Prikolotina, Bommer, Künzer und Hauser eindeutig nachweisbar war. Bei allen anderen Publikationen wurde diese Kleinheit nicht angegeben. Man kann deshalb sagen, daß im allgemeinen bei der Akrogerie die Akren klein sind, aber nicht unbedingt wesentlich unter der Norm. Bei unserer Familie waren bei zwei Schwestern die Hände und Füße klein - aber nicht wesentlich unter der Norm - und bei der dritten Schwester normal groß.

Die Haare sind im allgemeinen unverändert, Augensymptome nicht typisch; auch Nagelveränderungen treten fakultativ und uncharakteristisch auf. Die körperliche Entwicklung ist normal, die sexuelle Entwicklung ebenfalls.

Nachuntersuchungen, die Aufschluß über die Lebenserwartung geben können, fehlen, aber bei Durchsicht der Literatur stellt man fest, - unseren Fällen entsprechend - daß sie nicht wesentlich eingeschränkt sein kann.

Die weiteren Krankheitskombinationen, wie Lichen ruber acuminatus, progressive Sklerodermie, kongenitale Hüftluxation und wahrscheinlich auch die Gefäßstörungen sind nicht häufig beschrieben worden, als daß darüber irgendwelche Aussagen zu machen wären.

Die Arbeit von Bommer, Künzer und Hauser zeigt Schwierigkeiten in der Trennung der Akrogerie von der Progerie auf. Wie folgende Abhandlung der Progerie beweist, bestehen aber zwischen beiden Krankheitsbildern wesentliche Unterschiede.

Die Progerie wurde erstmals von Hutchinson 1886 und von Gilford 1897 und 1904 beschrieben. Ausgeprägter Zwergwuchs, Akromikrie, eine ausgesprochen greisenhaft anmutende Atrophie der gesamten Haut und des subkutanen Fettgewebes stehen prima vista im Vordergrund. Meistens fehlt das Kopfhaar völlig, in seltenen Fällen ist es nur stark verdünnt (Schiff 1934) bei meist voll entwickelter

Langgohbehaarung. Schon sehr früh stellt sich meistens eine ausgeprägte Arteriosklerose ein, an deren Folgen die Patienten um das 20. Lebensjahr ad exitum kommen. Daneben bestehen noch andere Störungen. Dieses Vollbild beschrieben nach Hutchinson und Gilford noch Variot und Pirroneau (1910), Georges (1927), Curtin und Kotzen (1929), Gottron (1932), Janet (1934), Wiedemann (1947/48), Rossi (1951), Thomson und Forfar (1950), Doub (1953), Cook (1953), Atkins (1954) und Friedrich (1959). Zeder (1939/40) schließt aus der Tatsache, daß die Haut meistens mehr straff atrophisch den Knochenvorsprüngen - mit Transparenz der unter ihr liegenden Gefäße - eng anliegt, auf ein Nahestehen der Progerie zur diffusen Sklerodermie. Allerdings beschreibt Spyropoulos (1941) in seinem Fall die Haut als schlaff und welk. Die Nägel sind entweder normal oder krallig oder fehlen auch ganz. Weiter sind beschrieben Mikrodontie, fehlerhafte Zahnanlage, Lückerschädel, Dysostose des Schädels, Hydrocephalus, Prognathie, Hypoplasie der Mandibeln und Clavikel (Rossi). Augenanomalien treten auf als Exophthalmus, Mikrophthalmus, Kolobom oder Strabismus. Zusätzlich können noch Beugekontrakturen und Muskelatrophien bestehen.

1958 wurde von Kostenberg und Rosental ein 4-Monate altes Kind mit Progerie vorgestellt, mit völliger Alopecie und Beugekontrakturen. Die Laboruntersuchungen waren sämtlich normal. Bei dieser Vorstellung auf der Chicagoer Dermatologischen Gesellschaft gaben die Autoren an, daß sie bei den Autopsien von drei verschiedenen Fällen von Progerie die üblichen atherosklerotischen Veränderungen ebenfalls auch am Gehirn festgestellt hätten. Die drei Patienten waren im Alter zwischen 15 und 25 Jahren verstorben.

Aus dieser Gegenüberstellung ist leicht zu ersehen, daß die von uns diskutierte Familie dem Vollbild der Progerie nicht entspricht.

Als weiteres differentialdiagnostisches Krankheitsbild ist das Werner Syndrom in Erwägung zu ziehen. 1904, anhand von vier Geschwisterfällen von Werner beschrieben, wird das Krankheitsbild hauptsächlich rezessiv, möglicherweise auch unregelmäßig dominant vererbt (Lapière). Es beginnt vorzugsweise erst nach dem 20. Lebensjahr. Nach Greither beträgt der Anteil der Männer 60 %. Am Beginn stellen sich gewöhnlich schwer zu deutende Veränderungen am Endokrinium ein, Ausbleiben

der Menstruation, Impotenz, Schilddrüsenstörungen etc. Frühzeitig fallen Kleinwuchs, gracile Gliedmaßen, Ergrauen der Haare auf, dem eine mehr oder weniger ausgeprägte Alopecie folgt. Dem folgt bald die typische Atrophie der Haut, die am ausgeprägtesten an Armen und Beinen, sowie manchmal im Gesicht ist. Die Haut ist dünn, straff atrophisch und läßt sich von der Unterlage nicht abheben. Durch den ausgeprägten sklerodermischen Aspekt wurde früher eine Beziehung zur progressiven Sklerodermis angenommen. Aber die dünne, straff atrophische Haut zeigt nie die typischen Sklerodermieveränderungen, wie z.B. Sklerodaktylie, Bewegungseinschränkungen etc. Gleichzeitig fallen der mehr oder weniger starke Schwund des subkutanen Fettgewebes, sowie die Muskelatrophie auf. Typisch für das Werner Syndrom sind fast in jedem veröffentlichten Fall (außer abortiven und noch nicht voll entwickelten) die torpiden, nur mäßig schmerzhaften Ulcera. Sie vergrößern sich laufend und sind völlig therapieresistent. Sie sind bevorzugt an den Unterschenkeln lokalisiert, und zwar dort, wo die Haut den knöchernen Vorsprüngen direkt anliegt.

Im 3. Lebensjahrzehnt - in etwa mit dem Auftreten der Hautveränderungen - entwickelt sich beiderseits eine Katarakt, die gewöhnlich langsam fortschreitet, und nicht unbedingt immer zur völligen Erblindung führt. Über die Hälfte der Patienten mit Werner Syndrom haben eine heisere und oft hohe Stimme, durch Stimmbandleukoplakien bei chronischer Pharyngitis verursacht. Das Gesicht kann durchaus rund und voll, wie aber auch raubvogelartig sein.

Bei unserer Familie fehlen die endokrinen Störungen, die Alopecie, der extreme Kleinwuchs, der sklerodermische Aspekt, sowie die typischen torpiden Ulcera und die juvenile Katarakt. Außerdem waren die Krankheitsveränderungen bereits kurz nach der Geburt bemerkbar und schritten darnicht mehr fort.

Übersieht man die in Frage kommenden Krankheiten Akrogerie, Progerie, Werner Syndrom, so ist allein die Diagnose der Akrogerie bei den von uns publizierten Fällen zu stellen möglich.

Vorüberlegung:

Nach einer Schilderung der wesentlichen Symptome der Akrogerie, die sämtlich den Originalarbeiten entnommen sind, wird gezeigt, daß die Beschreibung einer Familie - Mutter und drei Töchter - dem Krankheitsbild der Akrogerie entspricht. Danach wird die Differentialdiagnose zur Progerie und zum Werner Syndrom abgehandelt.

Die wesentlichen Symptome unserer Fälle sind eine ausgeprägte Hautatrophie mit Schwund des subcutanen Fettgewebes und angedeuteter Muskelatrophie an den distalen Anteilen der Extremitäten und bei einer Schwester geringfügig auch am Stamm. Es wird anhand der Literatur der Nachweis geführt, daß bei der Akrogerie die typischen Veränderungen nicht nur an den Akren auftreten. Die Schilderung der Progerie und des Werner Syndroms ergeben, daß diese in diesen Fällen nicht näher differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen sind.

1. APERT, E. und
ROBIN, P.: La progeria. (nanisme sénile de
Variot)
Presse méd. 75, II, 435-437 (1927)
2. ATKINS, H.: Progeria. Report of a case with
post-mortem findings.
J. Ped. 250, 1065-1069
Gen. Hosp. Boston (1954)
3. RATSCHVALOFF, R.
STANISCHIEFF, D.
PRIKOLJOTINA, M.: Ein neuer Fall von Akrogeria
Gotttron.
Derm. Wschr. 142, 59-68, Plovdiv (1961)
4. BAZEX, A. et
DUPRE, A.: "Akrogeria" (Type Gotttron)
Place de "L'Akrogeria" dans le cadre
des atrophies cutanées congénitales
Ann. Dermat. 82, 604-625
Toulouse (1955)
5. ROMMER, W.
KÜNZER, W.
HAUSER, W.: Krankheitsbild mit Zeichen einer
Progerie (Hutchinson-Gilford) und
eines Ehlers-Danlos-Syndroms.
Arch. Kinderheilk. 165, 172-184
Stuttgart (1961)
6. BONCOMPAGNI, P.
TURCHINI, G.: Aggiorn. pediatr. 8, 142
Roma (1957)
zit. n. Rommer, W., Künzler, W. und
Hauser, W.
7. CALVERT, H.T.: Akrogeria. (Type Gotttron)
Brit. J. Dermat. 69, 69
London (1956)
8. COCKE, J.V.: Rate of growth in progeria; with
report of two cases.
J. Pediatr. 42, 26-37, (1953)
9. CURTIN, V.T. und
KOTZEN, H.F.: Progeria; review of literature with
report of case.
Dis. Childr. 38, 993, Chicago (1929)
10. DOUB, H.P.: Progeria.
Med. Radiog. & Photog. 29, 60-62
Rochester (1953)

11. ELDRANT, E.
VYCHYTI, O. and
TRAPI, J. : Akrogerie. Bericht über einen Fall.
Ann. paediat. 204, 273-280
Basel (1965)
12. WALSH-STODGE, G. : Note on a case of premature senility.
(progeria)
J. Neurol. Psychopathol. Bristol II,
254-256
Bristol (1921/1922)
13. FRIEDRICH, H.C. : Erkrankungen der Haare und des Haar-
bodens beim Menschen.
Dermat. und Venerol. von H.A.Gottron
und W.Schönfeld.
G. Thieme, Bd. III, Teil 2, S.863,
Stuttgart (1959)
14. GEORGES, J. : Contribution à l'étude de la progeria.
Thèse Facult. Méd., Paris (1927)
15. GILFORD, H. : "Progeria" nanisme sénile.
Med. Chir. Transact. 160, 17
London (1897)
16. GORTER, E. : Mschr. Kinderneneesk. XII, 53 (1942)
zit. n. Bommer, W., Künzer, W. und
Hauser, W.
17. GOTTRON, H. : Progeria. (Gilford)
Berliner Dermatol. Gesellschaft
(1932)
18. GOTTRON, H. : Familiäre Akrogerie.
Arch. f. Dermat. 181, 571-583,
Univ.-Hautklinik Breslau (1940)
19. GREITHER, A. und
DYCKERHOFF, D. : Über das Rothmund- und das Werner-
Syndrom. I. Mitt. Ka'amnestische
Erhebungen an Rothmunds vor nahezu
90 Jahren untersuchten Fällen.
Arch. Klin. u. Exper. Dermat. 201,
411-422 (1955)
20. GREITHER, A. : Über das Rothmund- und das Werner-
Syndrom. II. Mitt. Die Symptomato-
logie des Werner-Syndroms.
Arch. Klin. u. Exper. Dermat. 201,
423-430 (1955)

21. GREITHER, A.: Über das Rothmund- und das Werner-Syndrom. III. Mitt. Die Abgrenzung beider Zustände gegeneinander. Arch. Klin. u. Exper. Dermat. 201, 421-445 (1955)
22. GROMZIG, H.: Über einen Fall von Akrogerie. Hautarzt 2, 493-495, Halle (1951)
23. HAITE, J. und ODINET: Agénésie pilaire et malformations. Rapport possible avec la progeria. Bull. Soc. pédiatr. 30, 227, Paris (1932)
24. HALTER, K.: Akrogerie vergesellschaftet mit progressiver Sklerodermie. Arch. F. Dermat. 185, 492-501, Univ.-Hautklinik Breslau (1944)
25. JANET, H.: Traité Méd. Enfants I, 712 (1934) zit. n. Bommer, W., Künzler, W. und Hauser, W.
26. KNOTH, W.
BAETHKE, R. und
HOFFMANN, L.: Über das Werner-Syndrom. Ein Beitrag zur Kenntnis der Schilddrüsenfunktion nach Radiojodstudium, der Symptomatologie der Schrifttumefälle und der histologischen Differentialdiagnose zum Rothmund-Syndrom. Hautarzt 14, 145-152 und 193-202, Gießen (1963)
27. KORTING, G.W.: Fehlbildungen der Haut und Hautveränderungen bei Fehlbildungssyndromen. J. Jodassohn; Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. III. Bd., I. Teil, S. 375-493, Mainz (1963)
28. KORSGAARD, R.: Case of progeria. Ugeskrift Laeger 102, 309-311, Kopenhagen (1940)
29. LAUGIER, P.
GOMET, Ch. et
WORINGER, Fr.: Acrogeria (Gottron) et kératose folliculaire serrigineuse. (Lutz) Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 66, 80-92, Paris (1959)

30. JAUGIER, P. et
BRIET, Cl.: Acrogeria de Gottron et lésions
mésenchymateuses généralisées:
épisode terminal.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 71,
386-387, Paris (1964)
31. RAND, C.W.: A case of supposed progeria
(premature senility) in a girl of
eight years; with remarks.
Boston Med. Surg. J. 171, 107-111,
Boston (1914)
32. ROSSI, E.: Über einen neuen Fall von Progeria.
(Hutchinson-Gilford-Syndrom)
Helv. paediat. Acta 6, 165-171,
Zürich (1951)
33. ROSTENBERG, A. and
ROSENTHAL, I.: Progeria. (Hutchinson-Gilford-Syndrome)
A.M.A. Arch. Derm. 79, 112-113,
Chicago (1958)
34. SCHIFF, E.: Progerie, nanisme type sénile.
Schweiz. Med. Wschr. 213, (1934)
35. STERN, A. und
LIEBERMANN, D.P.: Arch. Pediatr. 54, 169, New York (1937)
zit. n. Bommer, W., Künzer, W. und
Hauser, W.
36. SPYROPOULOS, N.: Geroderma generallisata congenita
mit Hypoplasie und Hypotonie der
Muskulatur.
Kinderärztl. Prax. 12, 72-76,
(Kinderklin. Aglaia Kyriaku,
Athen-Goudi) (1941)
37. SUNDRIAD, R.R.: Progeria de Gilford, Distrofia
sifilitica.
Arch. Argent. Pediatr. IX, No.6,
624, Buenos Aires (1938)
38. TALBOT, N.B.
BUTLER, A.M.
MacLACHLAN, E.A.
PRATT, E.L. und
TANNHEIMER, J.: Progeria;
clinical, metabolic and pathologic
studies on patient.
Am. J. Childr. 69, 267-279, (1945)

39. THOMSON, J. und
FORFAR, J.: Progeria (Hutchinson-Gilford-Syndrome); report of case and review of literature.
Arch. Dis. Childr. 25, 224-234,
London (1950)
40. VARIOT, J. et
PIRONNEAU, P.: Le nanisme, type sénile.
Bull. Soc. Pédiat. Paris 12, 431,
Paris (1910).
41. VOLPATO, S.: L'acrogeria
Fracastoro 54, 437
Verona (1961)
42. WALDORP, C.P. und
del CASTILLO, E.B.: Infantilisme géro-dystrophique des
auteurs; variété clinique de la
"progeria" de Hastings Gilford ou
"nanisme sénile" de Variot et
Pironneau.
Presse méd. III, 1221-1223,
Paris (1928)
43. WEBER, G.: Fehlbildungen.
Gotttron, H.A., Schönfeld, W.,
Dermat. u. Venerol. Bd. IV,
S. 127-172,
Mainz (1960)
44. WERNER, O.: Über Katarakt in Verbindung mit
Sklerodermie.
Med. Diss. Kiel (1904)
(Schmidt und Klaunig)
45. WIEDEMANN, H.R.: Progerie.
Arch. Kinderheilk. 135, 169-178,
Bremen (1948)
46. ZEDER, E.: Über Progerie, eine seltene Form
des hypophysären Zwergwuchses mit
diffuser Sklerodermie.
Mschr. Kinderheilk. 81, 167-205,
Berlin (1939/1940)

Lebenslauf:

Am 28.4.1935 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Otto Klippenstein und seiner Ehefrau Anna, geb. Moldzio, in Pr. Holland/Ostpreußen geboren. Von 1941 bis 1945 besuchte ich die Volksschule in Alt-Dollstädt. Von 1945 bis 1953 besuchte ich erst die Volksschule und dann die Oberschule in Wendgräben, Sachsen-Anhalt. Nach unserer Flucht in die Bundesrepublik 1953 besuchte ich die Oberschule in Geislingen a.d.Steige, an der ich 1955 das Abitur bestand. Von 1955 bis 1958 studierte ich Medizin an der Universität Tübingen; dort bestand ich auch 1958 das Physikum. Von 1958 bis 1961 studierte ich an der Universität in Heidelberg Medizin. 1961 bestand ich dort das Staatsexamen. Danach arbeitete ich als Medizinal-Assistent in verschiedenen Krankenhäusern. Am 31. August 1964 erhielt ich die Approbation als Arzt. Seit dieser Zeit arbeite ich als Assistenzarzt an der Hautklinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg.



**BUCH- UND FOTODRUCK
LUDWIG MÖLLER
ERLANGEN · FAHRSTR. 5**